UNTERSUCHUNGEN ZUR ROLLE DES ALDOSTERON BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Mohamed Srour

Saarbrücken

1973

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität des Saarlandes
Medizin II (Direktor: Professor Dr.med.F.KRÜCK)

UNTERSUCHUNGEN ZUR ROLLE DES ALDOSTERON BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Mohamed SROUR
geb. am 17.4.1938 in Ras Baalbeck/Libanon

Dekan: Professor Dr. med. H. KUHLENKAMPFF

Referent: Professor Dr. med. H.J.KRAMER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Promotionsprüfung: 20. August 1973

INHALTSÜBERSICHT

A. EINLEITUNG: S. 1

B. MATERIAL UND METHODEN: S. 5

C. ERGEBNISSE: S. 7

1. Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Serum-Kalium-Konzentration: S. 7

2. Aldosteron-Sekretionsrate bei Patienten mit chronischer Nephritis, einseitigen Nierenerkrankungen und essentieller Hypertonie: S. 8

3. Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Aldosteron-Sekretion: S. 9

4. Aldosteron-Sekretionsrate und Serum-Kalium-Konzentration: S.13

5. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Na-K-Quotient im Urin: S.15

6. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und absoluter Kalium-Ausscheidung im Urin: S.17

7. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung im Urin: S.18

8. Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate: S.19

9. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Serum-Natrium-Konzentration: S.22

D. DISKUSSION: S.24

E. LITERATUR: S.38

F. ZUSAMMENFASSUNG: S.44

G. ANHANG: Tabellen: S.46

A. EINLEITUNG

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention weisen im allgemeinen trotz weit fortgeschrittener Reduktion der glomerulären Filtrationsrate normale Serum-Kalium-Werte auf (GONICK et al., 1971) und zeigen nur in seltenen Fällen eine schwere Hyperkaliämie, d.h. Serum-Kalium-Werte von mehr als 6,5 mÄq/l. Solche Hyperkaliämien werden meist nur dann beobachtet, wenn vom Patienten grobe diätetische Fehler begangen werden, wie beispielsweise die übermäßige Zufuhr kaliumreicher Nahrungsmittel, insbesondere von Zitrusfrüchten oder in Form der entsprechenden Fruchtsäfte oder auch bei Genuß größerer Mengen Trockenobstes. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz tolerieren eine solche akute Kalium-Belastung nicht, da sie im Gegensatz zum Gesunden Kalium über die Niere nur verzögert auszuscheiden vermögen (GONICK et al., 1971; GONICK et al., 1961).

Andererseits werden akute Hyperkaliämien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention bei akuter Exazerbation der Nierenerkrankung durch exogene oder endogene Faktoren beobachtet. Schließlich ist mit einer Hyperkaliämie zu rechnen, wenn diese Patienten in das Stadium der Oligurie eintreten.

Untersuchungen zur Homöostase des Kalium-Haushaltes bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ließen entsprechend keine signifikante Differenz der Serum-Kalium-Werte oder der Kalium-Ausscheidung im Urin gegenüber gesunden Kontrollpersonen erkennen (GONICK et al., 1971).

Nach akuter Kalium-Belastung schieden jedoch Patienten mit chronischer Nephritis Kalium nur verzögert über die Niere aus. Die maximale Kalium-Ausscheidungsrate zeigte dabei eine deutliche Korrelation zum Grad der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, d.h. je geringer die glomeruläre Filtration, um so geringer die maximale renale Ausscheidung von Kalium pro Zeiteinheit (GONICK et al., 1971).

In der Niere wird Kalium zunächst glomerulär filtriert und zu etwa 9o Prozent im proximalen Tubulus rückresorbiert (BERLINER et al., 195o). Der größte Teil des im Urin erscheinenden Kaliums entstammt der distal-tubulären Sekretion von Kalium (BERLINER et al., 195o) unter dem Einfluß von Aldosteron, das zur erhöhten distalen Natrium-Resorption und Kalium-Sekretion führt. Die Aldosteron-Produktion in der Nebennierenrinde selbst bzw. seine Sekretion wird im wesentlichen von drei Faktoren bestimmt:

1. vom extrazellulären Flüssigkeitsvolumen, dessen Reduktion über eine vermehrte Renin- und Angiotensin II-Freisetzung die Aldosteron-Produktion stimuliert (WERNING et al., 1971),

2. vom Serum-Kalium-Spiegel, wobei ein erhöhter Serum-Kalium-Spiegel ebenfalls mit einer erhöhten Aldosteron-Produktion einhergeht (CANNON et al., 1966)und

3. hat ACTH einen Einfluß auf die Produktion von Aldosteron (LIDDLE et al., 1956).

GOLD und Mitarbeiter (1956) stellten an Hand ihrer Beobachtungen zur Aldosteron-Sekretion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Hypothese auf, daß bei diesen Patienten die erhöhte Aldosteron-Produktion als Schutzmechanismus zur Verhütung der Hyperkaliämie bei eingeschränkter Nierenfunktion anzusehen sein könnte. Im Gegensatz dazu fanden SCHRIER et al. (1972) bei allen untersuchten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bei normaler Kochsalzzufuhr eine normale Aldosteron-Exkretion im Urin. Die von diesen Autoren durchgeführten Untersuchungen lassen jedoch keine sicheren Schlüsse zu, da die Aldosteron-Ausscheidung im Urin bei chronischer Niereninsuffizienz kein zuverlässiges Maß für die zirkulierende Aldosteron-Aktivität oder die Aldosteron-Sekretion darstellt.

Um dieses Problem näher zu untersuchen, wurden die im folgenden beschriebenen Untersuchungen durchgeführt. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und verschiedensten Graden der renalen Funktionseinschränkung wurde die Aldosteron-Sekretionsrate bestimmt und zur glomerulären Filtrationsrate, zum Serum-Kalium-Spiegel, zur renalen Kalium-Ausscheidung und zum diastolischen Blutdruck korreliert. Die gleichen Untersuchungen wurden bei zwei weiteren Gruppen von Patienten durchgeführt, nämlich bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung, wobei es sich meist um das Vorliegen einer Nierenarterienstenose handelte, und bei Patienten mit essentieller Hypertonie mit und ohne Einschränkung der Nierenfunktion. An Hand der Korrelation der verschiedenen Parameter zueinander und insbesondere zur Aldosteron-Sekretionsrate sollte die Frage geklärt wer-

den, inwiefern eine erhöhte Aldosteron-Sekretionsrate bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen protektiven Mechanismus zur Homöostase des Kalium-Haushaltes darstellt.

B. MATERIAL UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 34 Patienten durchgeführt. 15 Patienten litten an einer chronischen Nephritis im Stadium der kompensierten Retention, davon 9 Patienten an chronischer Pyelonephritis und 6 Patienten an chronischer Glomerulonephritis. Von den 13 Patienten mit essentieller Hypertonie zeigten 6 Patienten eine eingeschränkte Filtrationsrate als Folge einer Nephrosklerose. Bei einem dieser Patienten handelte es sich um eine maligne Form der essentiellen Hypertonie. Weiterhin wurden in die Studie sechs Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung eingeschlossen, wobei es sich um einen Patienten mit einseitiger Schrumpfniere und fünf Patienten mit Nierenarterienstenose handelt. Die Diagnosen bei den einzelnen Patienten wurden durch Anamnese, Clearance-Untersuchungen, Urogramm und je nach Erfordernis durch Angiographie und Nierenbiopsie gesichert.

Alle Untersuchungen wurden unter stationär-klinischen Bedingungen bei Bettruhe und einer Standardkost mit einer durchschnittlichen täglichen Natrium-Zufuhr von 150 mÄq durchgeführt. Die Aldosteron-Sekretionsrate wurde nach intravenöser Gabe von 2 mCi 1,2-H^3-Aldosteron bestimmt (BIGLIERI et al., 1963). Je nach Einschränkung der Nierenfunktion wurde der Urin während 24 bis 72 Stunden gesammelt, so daß die Wiederfindung der injizierten Gesamt-Aktivität mehr als 80 Prozent betrug. Die Konzentrationen von Natrium und Kalium in Serum und Urin wurden flammenphotometrisch bestimmt. Die Bestimmung des Serum-Kreatinins

erfolgte nach der Methode von JAFFÉ (1886). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde nach der von OBERHAUSEN et al. (1968) beschriebenen Methode im Ganzkörperzähler nach Injektion von ^{51}-Cr-EDTA bestimmt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe einer Olivetti Programma 101. Die statistische Signifikanz der Befunde wurde mit Hilfe des Student-t Testes errechnet.

Die fraktionelle Ausscheidung von Kalium im Urin (FE_K) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$FE_K(\%) = \frac{C_K \cdot 100}{GFR}$$

C_K = Clearance von Kalium (ml/min.).

GFR = glomeruläre Filtrationsrate (ml/min./1.73 m^2).

C. ERGEBNISSE

1. Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Serum-Kalium-Konzentration.

Bei den 15 Patienten mit chronischer Nephritis lag die mittlere glomeruläre Filtrationsrate, gemessen als ^{51}-Cr-EDTA-Clearance, bei 72 ± 8 ml/min./1.73 m^2 (Tabelle I) (normal: 8o - 12o ml/min./1.73 m^2). Die Einzelwerte streuten zwischen 25 und 134 ml/min./1.73 m^2 (Tabelle II). Ein niedrigerer Mittelwert der glomerulären Filtrationsrate von 62 ± 7 ml/min./1.73 m^2 (Tabelle I) fand sich bei Patienten mit einseitigen Nierenerkrankungen, wobei es sich vorwiegend um Patienten mit Nierenarterienstenose handelte. Die Einzelwerte bewegten sich in einem Bereich zwischen 39 und 9o ml/min./1.73 m^2 (Tabelle III). Ein im Normbereich liegender Mittelwert der glomerulären Filtration von 89 ± 8 ml/min./1.73 m^2 ergab sich bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Tabelle I), wobei die Einzelwerte in einem Bereich von 48 bis 133 ml/min./1.73 m^2 streuten (Tabelle IV).
Bei Patienten mit chronischer Nephritis fand sich eine mittlere Serum-Kalium-Konzentration von 3.9 ± o.2 mÄq/l mit Einzelwerten zwischen 2.6 und 5.4 mÄq/l. Somit lag bei keinem der Patienten eine Hyperkaliämie vor.
Ähnliche Werte fanden sich bei Patienten mit einseitigen Nierenerkrankungen, die einen Mittelwert von 4.1 ± o.1 mÄq/l aufwiesen (Einzelwerte von 3.1 bis 5.7 mÄq/l) und bei Patienten mit essentieller Hypertonie mit einem Mittelwert

von 4.2 ± o.1 mÄq/l (Einzelwerte von 3.4 bis 4.8 mÄq/l) (Tabellen I, II, III, IV).

Zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Serum-Kalium-Konzentration fand sich in keiner der untersuchten Patientengruppen eine lineare Korrelation. Für die Beziehung zwischen glomerulärer Filtration und Serum-Kalium-Konzentration ergab sich bei Patienten mit essentieller Hypertonie folgende Gleichung: $y = 4.1 + o.oo\ x$ ($r = o.o454$; y = Serum-Kalium-Konzentration; x = GFR) und bei Patienten mit chronischer Nephritis die Gleichung: $y = 3.4 + o.o1\ x$ ($r = o.4110$). Die Gleichung der linearen Regression bei Patienten mit einseitigen Nierenerkrankungen lautet: $y = 5.2 - o.o1\ x$ ($r = o.3421$).

2. Aldosteron-Sekretionsrate bei Patienten mit chronischer Nephritis, einseitigen Nierenerkrankungen und essentieller Hypertonie (Tabelle I).

Im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen, die unter Ruhebedingungen und ausgeglichenem Elektrolyt- und Wasserhaushalt Aldosteron-Sekretionsraten zwischen 5o und 25o µg/24 h aufweisen, zeigten die 15 hier untersuchten Patienten mit chronischer Nephritis eine signifikant höhere mittlere Aldosteron-Sekretionsrate von 339 ± 58 µg/24 h. Einen etwa gleich hohen Mittelwert von 335 ± 1o9 µg/24 h fanden wir bei den sechs Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung, davon fünf Patienten mit Nierenarterienstenose und ein Patient mit einseitiger Schrumpfniere.

Im Gegensatz dazu lag der Mittelwert der Aldosteron-Sekretion bei Patienten mit essentieller Hypertonie nur gering oberhalb der oberen Normgrenze mit 261 ± 51 µg/24 h, ohne daß hierbei eine signifikante Differenz der Aldosteron-Sekretionsrate zwischen Patienten mit normaler (Aldosteron-Sekretionsrate: 234 ± 57 µg/24 h) oder mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion (Aldosteron-Sekretionsrate: 292 ± 92 µg/24 h) beobachtet wurde (Tabelle I). Wie auf Grund bisheriger Untersuchungen zu erwarten war, fand sich in dieser Gruppe von Patienten die höchste Aldosteron-Sekretionsrate mit 696 µg/24 h bei einem Patienten mit maligner Hypertonie (Patient G.B.; Tabelle IV).

3. Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Aldosteron-Sekretionsrate.

In der Gruppe der Patienten mit chronischer Nephritis, deren glomeruläre Filtrationsrate zwischen 25 und 134 ml/min./1.73 m^2 lag, beobachteten wir Werte der Aldosteron-Sekretionsrate zwischen 33 und 800 µg/24 h. Dabei fand sich eine gute lineare Korrelation zwischen glomerulärer Filtration und Aldosteron-Sekretion, die der Regressionsgeraden $y = 645 - 4.3\,x$ (y = Aldo-SR; x = GFR) folgte und einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0.6247$ zeigte (Abb. 1). Dies bedeutet, daß wir mit zunehmender Einschränkung der glomerulären Filtration eine Zunahme der Aldosteron-Sekretion erwarten können.

Bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung fand sich unter Berücksichtigung der relativ geringen Zahl von untersuchten Patienten eine noch bessere lineare Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von r = o.8389 (Abb.2). Die Regressionsgerade folgt der Gleichung: y = 1o55 - 1o x (y = Aldo-SR; x = GFR). Während die glomeruläre Filtrationsrate bei diesen Patienten im Mittel bei 62 ± 7 ml/min./1.73 m^2 lag und zwischen 39 und 9o ml/min./1.73 m^2 schwankte, lag die Aldosteron-Sekretionsrate in einem Bereich zwischen 1oo und 84o µg/24 h mit einem Mittelwert von 335 ± 1o9 µg/24 h (Tabelle I).

Andererseits fand sich keine Korrelation zwischen glomerulärer Filtration und Aldosteron-Sekretionsrate bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

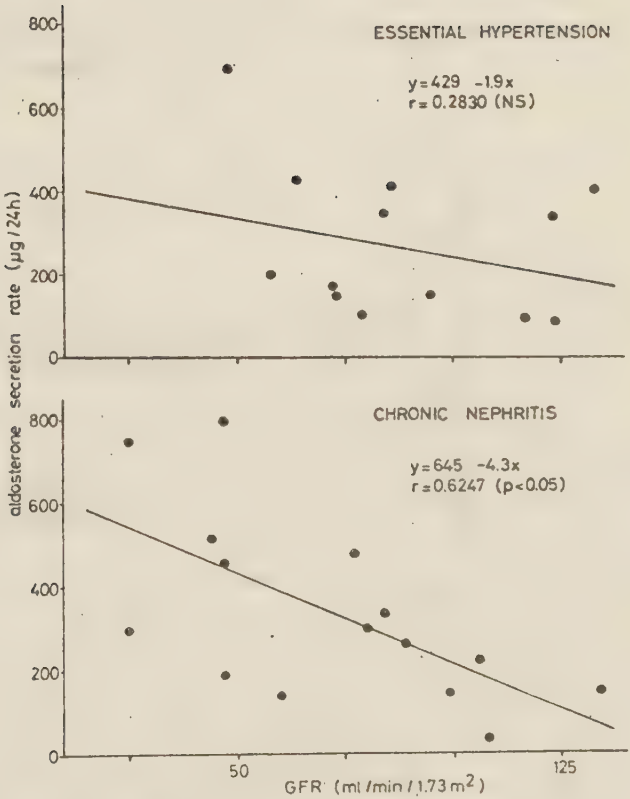

Abb. 1: Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Aldosteron-Sekretionsrate bei Patienten mit essentieller Hypertonie (oben) und Patienten mit chronischer Nephritis (unten).

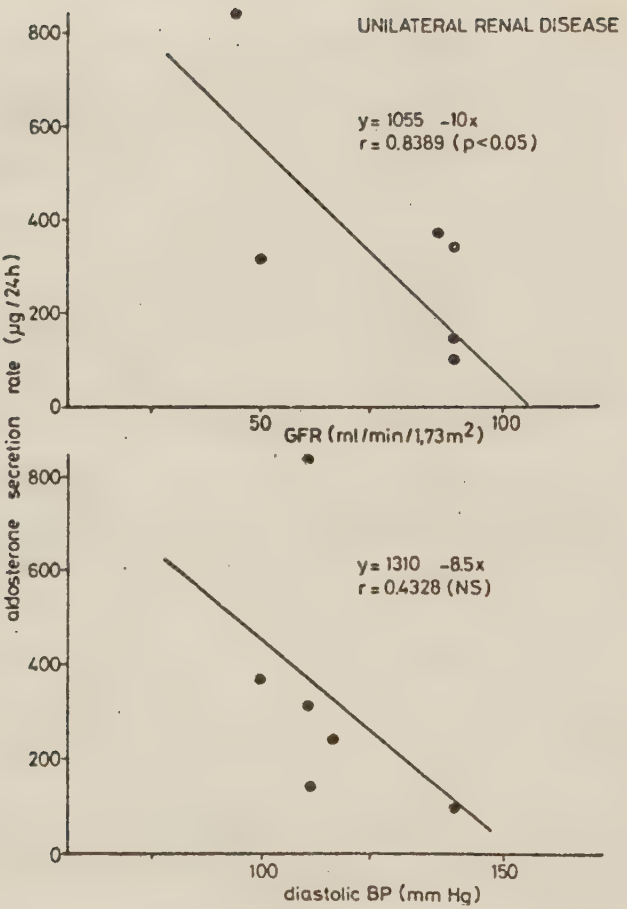

Abb. 2: Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Aldosteron-Sekretionsrate (oben) sowie zwischen diastolischem Blutdruck (BP) und Aldosteron-Sekretionsrate (unten) bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung.

Die auf Grund der Werte-Paare berechnete Regressionsgerade folgt der Gleichung y = 429 - 1.9 x (y = Aldo-SR; x = GFR), wobei sich ein Korrelationskoeffizient von r = o.283o ergab (Abb.1).

4. Aldosteron-Sekretionsrate und Serum-Kalium-Konzentration (Abb.3).

Wurden in den einzelnen Patientengruppen jeweils Serum-Kalium-Konzentration und Aldosteron-Sekretionsrate korreliert, so fand sich lediglich in der Gruppe der Patienten mit chronischer Nephritis eine signifikante lineare inverse Korrelation. Die Gleichung der linearen Regression lautet: y = 978 - 156 x (y = Aldo-SR; x = Serum-Kalium-Konzentration). Der Korrelationskoeffizient liegt bei r = o.5781. In der Gruppe der Patienten mit essentieller Hypertonie lag der Korrelationskoeffizient dagegen bei r = o.3325, die Gleichung der Regressionsgeraden lautet: y = 8o6 - 131 x. Bei den sechs Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung fand sich ebenfalls eine schwache, jedoch positive Korrelation zwischen Serum-Kalium-Spiegel und Aldosteron-Sekretionsrate, d.h. mit zunehmender Aldosteron-Sekretionsrate ging eine Zunahme der Serum-Kalium-Konzentration einher. Die entsprechende Gleichung der Regressionsgeraden lautet: y = 528 + 21o x mit einem r = o.7517 (o.1<p>o.o5).

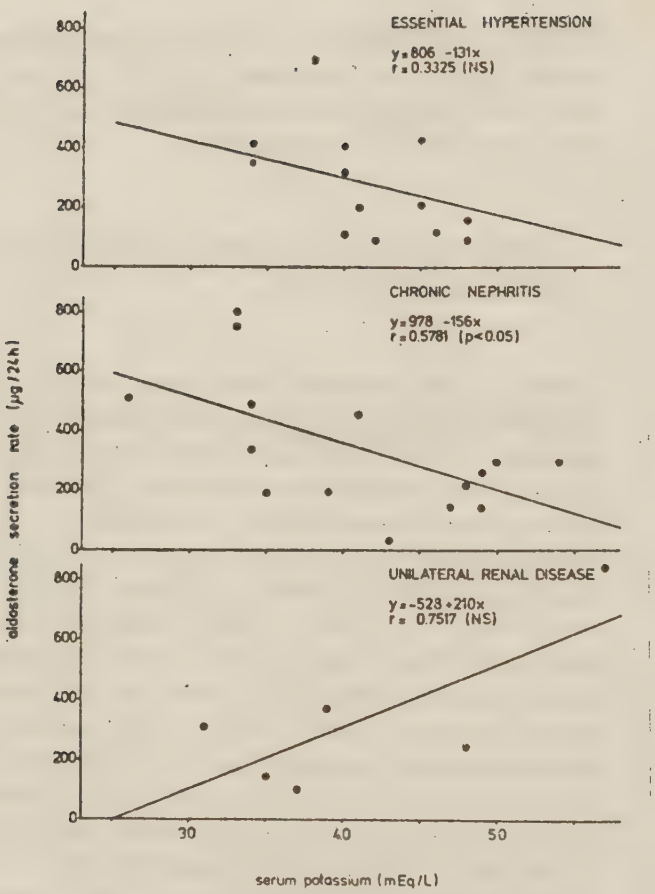

Abb. 3: Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Serum-Kalium-Konzentration bei Patienten mit essentieller Hypertonie (oben), Patienten mit chronischer Nephritis (Mitte) und Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung (unten).

5. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Na/K-Quotient im Urin (Tabelle V).

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie, die eine im oberen Normbereich liegende mittlere Aldosteron-Sekretionsrate aufwiesen, lag der mittlere Na/K-Quotient bei 3.2 $\pm$ o.6 und schwankte zwischen 1.1 und 6.1. Dabei fand sich eine relativ gute Korrelation zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Na/K-Quotient, d.h. mit zunehmender Aldosteron-Sekretionsrate beobachteten wir eine Abnahme des Na/K-Quotienten. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet: $y = 434 - 59\ x$ (y = Aldosteron-Sekretionsrate; x = Na/K-Quotient) mit einem r = o.8o56 (Abb. 4).

Bei Patienten mit beidseitiger chronischer Nephritis, die eine deutlich höhere mittlere Aldosteron-Sekretionsrate aufwiesen, fand sich ein noch höherer mittlerer Na/K-Quotient von 4.2 $\pm$ o.9. Eine Korrelation zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Na/K-Quotient im Urin konnte nicht beobachtet werden (Abb.4). Während Patient G.E. trotz stark eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate bei hoher Aldosteron-Sekretionsrate einen niedrigen Na/K-Quotienten im Urin aufweist, liegt dieser mit 7.9 hoch bei dem Patienten E.R., der bei ebenfalls deutlich eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate eine deutlich erhöhte Aldosteron-Sekretionsrate zeigt. Wird Patient G.E. aus der Gruppe dieser Patienten herausgenommen, so ergibt sich für die Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Na/K-Quotient im Urin folgende Gleichung: $y = 327 + 3.4\ x$ (y = Aldo-SR; x = Na/K-Quotient) (r = o.o398).

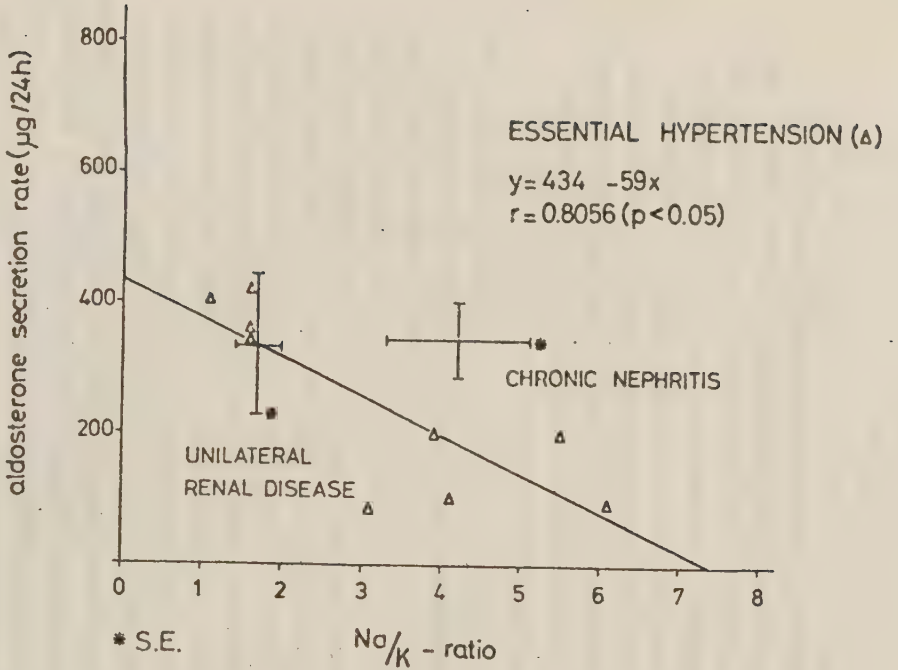

Abb. 4: Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Na/K-Quotienten im Urin bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Δ) sowie Bereich des Standard-Fehlers (S.E.) dieser Beziehung bei Patienten mit chronischer Nephritis und Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung.

Bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung, die wie Patienten mit chronischer Nephritis eine hohe mittlere Aldosteron-Sekretionsrate im Mittel von 335 µg/24 h aufwiesen, fanden wir einen entsprechend niedrigeren mittleren Na/K-Quotienten im Urin von 1.7 ± o.3, ohne daß jedoch eine echte lineare Korrelation zwischen diesen beiden Größen nachweisbar ist (Abb.4). Die entsprechende Gleichung der Regressionsgeraden lautet: $y = 11o + 71\ x$ ($r = o.3465$).

6. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und absoluter Kalium-Ausscheidung im Urin (Tabellen II, III, IV).

Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Aldosteron-Sekretionsrate im Mittel nur gering oberhalb der oberen Normgrenze lag, schieden bei normaler Krankenhauskost im Mittel 55 ± 8 mÄq Kalium pro 24 Stunden über die Niere aus (Tabelle IV). Bei den Patienten mit beidseitiger chronischer Nephritis, die eine deutlich erhöhte mittlere Aldosteron-Sekretion aufwiesen, fanden wir eine gleich hohe Kalium-Ausscheidung im Urin von 55 ± 13 mÄq pro 24 Stunden (Tabelle II), was darauf hinweist, daß Patienten mit beidseitiger renaler Schädigung entweder weniger gut auf Aldosteron ansprechen, oder daß die in Bezug auf die Aldosteron-Sekretion relativ geringere Kalium-Ausscheidung auf eine verminderte Filtration von Kalium zurückzuführen ist. Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung, deren kontralaterale Niere entweder normal funktioniert oder hypertrophiert ist, wiesen bei einer mittleren Aldosteron-Sekretions-

rate, die derjenigen von Patienten mit beidseitiger Niereninsuffizienz entspricht, eine höhere mittlere renale Kalium-Ausscheidung von 66 ± 15 mÄq pro 24 Stunden auf (Tabelle III).

7. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung im Urin (Tabelle IV).

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie fand sich eine mittlere fraktionelle Kalium-Ausscheidung im Urin von 1o.2 ± 1.6 % und bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung lag diese bei 17.4 ± 5.8 %. Bei ersterer Gruppe von Patienten bestand eine gute Korrelation zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie ergab sich für diese Beziehung folgende Gleichung: $y = 16.5 + 22.5\ x$ ($r = o.8olo$) (Abb.5) und bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung die Gleichung: $y = 125 + 6.3\ x$ ($r = o.7226$) (y = Aldo-SR; x = FE_K = fraktionelle Kalium-Ausscheidung) Abb.6).

Bei der Gesamtgruppe der Patienten mit chronischer Nephritis lag die mittlere fraktionelle Kalium-Ausscheidung bei 22 ± 12.4%. Wird jedoch Patient G.E., der eine aus dem Gesamtkollektiv weit herausfallende fraktionelle Kalium-Ausscheidung von 96% aufweist, aus der Gesamtgruppe herausgenommen, so ergibt sich eine mittlere fraktionelle Kalium-Ausscheidung von 9.5 ± 1.5%. Für die Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Aus-

scheidung ergibt sich dann die Gleichung: y = 26o + 1.4 x (Abb.5). Im Gegensatz zu den Patienten mit essentieller Hypertonie lag hier keine echte Korrelation zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung vor (r = o.o437).

8. Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate.

Bei Patienten mit chronischer Nephritis fand sich ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 1o3 ± 6 mm Hg (Tabelle I). Für die Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate ergab sich die Regressionsgerade: y = 179 + 5.o x (y = Aldo-SR; x = diastolischer Blutdruck) mit einem Regressionskoeffizienten von r = o.4925 (Abb.7). Eine deutlich bessere Korrelation dieser beiden Größen wurde bei Patienten mit essentieller Hypertonie beobachtet. Bei ihnen folgte die Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate der Gleichung: y = 3o9 + 4.9 x, wobei sich ein Korrelationskoeffizient von r = o.7775 fand (Abb.7).

Im Gegensatz zu diesen beiden Patientengruppen zeigte sich bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung keine positive Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck, der bei ihnen im Mittel bei 12o ± 7 mm Hg lag (Tabelle I), und Aldosteron-Sekretionsrate. Die beiden Größen waren bei diesen Patienten invers korreliert und folgten der Gleichung: y = 131o - 8.5 x mit einem Korrelationskoeffizienten von o.4323 (Abb.2).

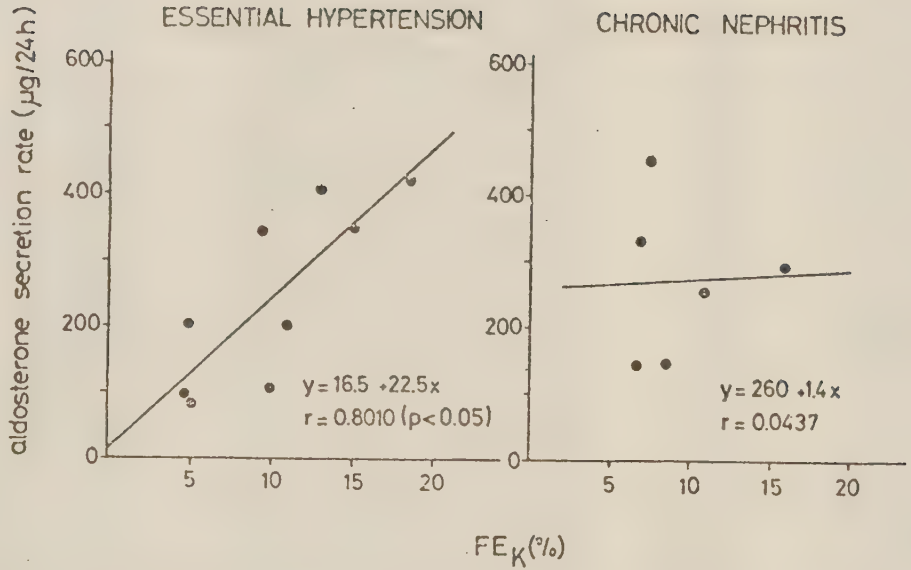

Abb. 5: Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung im Urin (FE_K) bei Patienten mit essentieller Hypertonie (linke Bildhälfte) und Patienten mit chronischer Nephritis (rechte Bildhälfte).

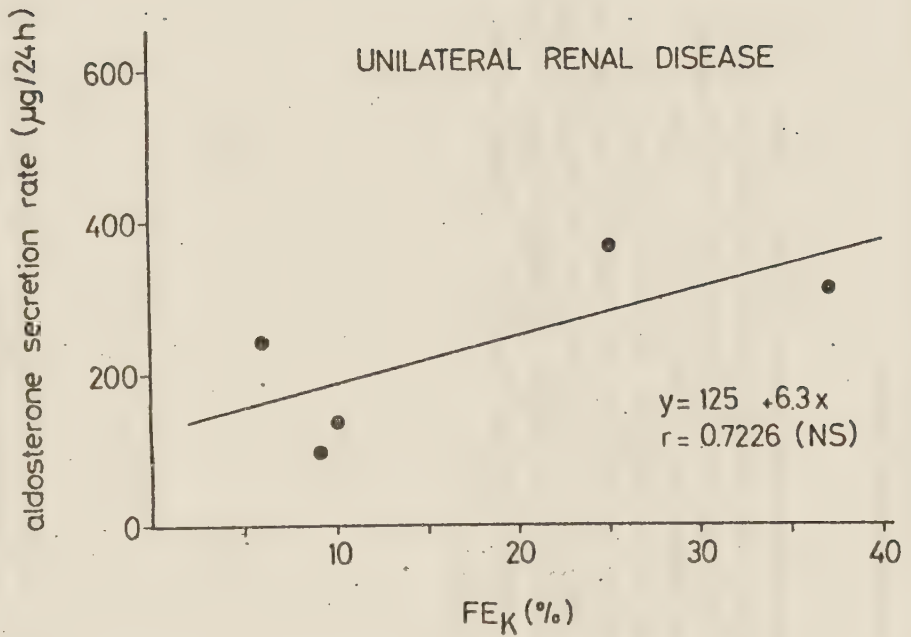

Abb. 6: Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung im Urin (FE_K) bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung.

9. Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Serum-Natrium-Konzentration.

Eine echte lineare Korrelation zwischen Serum-Natrium-Konzentration und Aldosteron-Sekretionsrate fand sich lediglich bei Patienten mit chronischer Nephritis. Sie folgte der Gleichung $y = 3653 - 23\ x$ ($r = 0.6382$; $p < 0.05$). Die errechneten Regressionsgeraden lauten für die Gruppe der Patienten mit essentieller Hypertonie $y = 2929 - 18\ x$ ($r = 0.4257$; NS) und für die Gruppe der Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung $y = 7268 + 55\ x$ ($r = 0.4769$; NS) (y = Aldo-SR; x = Serum-Natrium-Konzentration).

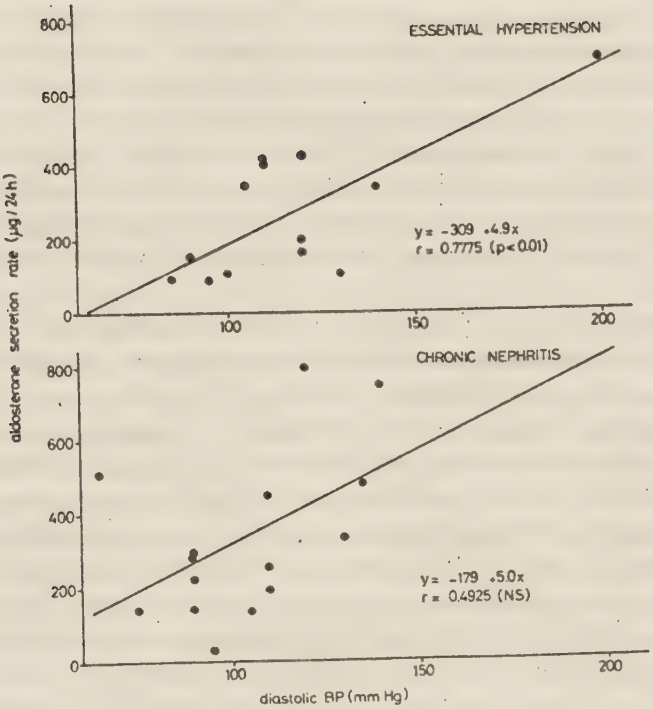

Abb. 7: Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und diastolischem Blutdruck (BP) bei Patienten mit essentieller Hypertonie (oben) und Patienten mit chronischer Nephritis (unten).

D. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde die Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretionsrate, glomerulärer Filtrationsrate, Plasma-Kalium- und Natrium-Spiegel, renaler Kalium-Ausscheidung sowie diastolischem Blutdruck bei 15 Patienten mit chronischer Nephritis, 6 Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung und 13 Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht. Die besondere Fragestellung galt dabei der möglichen Regulation des Kalium-Haushaltes bei chronischer Niereninsuffizienz durch Aldosteron.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium der Kompensation, d.h. solange keine Oligurie vorliegt, neigen im allgemeinen nicht zur Hyperkaliämie, sondern zeigen meist einen im Normbereich liegenden Serum-Kalium-Spiegel. Andererseits ist bekannt, daß diese Patienten bei besonderer Kalium-Belastung nicht imstande sind, wie Gesunde mit einer relativ raschen Kalium-Ausscheidung über die Niere zu reagieren. Im Gegensatz zum nierengesunden Patienten kommt es hier nur zur verzögerten Ausscheidung von Kalium und dadurch zur Gefahr der Hyperkaliämie (KEITH et al., 1943; KEITH et al., 1947).

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (GONICK et al., 1971) fanden wir bei Patienten mit chronischer Nephritis trotz teilweise stark eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate Plasma-Kalium-Werte, die von denen von Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung und Patien-

ten mit essentieller Hypertonie nicht signifikant verschieden waren. Zwischen der glomerulären Filtrationsrate und dem Plasma-Kalium-Spiegel fand sich in keiner der untersuchten Patientengruppen eine Korrelation.

In Übereinstimmung mit LARAGH et al. (1960); GEORGE et al. (1968) und LUETSCHER et al. (1969) fanden wir bei Patienten mit essentieller Hypertonie Aldosteron-Sekretionsraten, die im oberen Normbereich liegen. Dagegen fanden COLLINS et al. (1970) bei Patienten mit benigner Hypertonie nach Kochsalzbelastung signifikant erhöhte Aldosteron-Sekretionsraten, die auf die persistierend erhöhte Renin-Aktivität dieser Patienten zurückgeführt werden. Im Gegensatz zu Patienten mit essentieller Hypertonie zeigten unsere Patienten mit chronischer Nephritis einen deutlich erhöhten Mittelwert der Aldosteron-Sekretionsrate, ohne daß bei diesen Patienten ein Salzverlust-Syndrom vorgelegen hatte, das seinerseits zum sekundären Aldosteronismus führen würde, wie ein solcher Fall von WALKER et al. (1968) beschrieben wurde. In Analogie zu unseren Befunden fanden auch BAYARD et al. (1971) und WEIDMANN et al. (1973) erhöhte Plasma-Aldosteron-Spiegel bei chronischen Dialyse-Patienten nach Nephrektomie ebenso wie GOLD et al. (1965) eine erhöhte Aldosteron-Sekretion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachweisen konnten. SCHRIER et al. (1972) beobachteten dagegen bei solchen Patienten normale Aldosteron-Exkretionsraten.

Bei unseren Untersuchungen fand sich bei Patienten mit chronischer Nephritis eine inverse Korrelation zwischen

glomerulärer Filtrationsrate und Aldosteron-Sekretionsrate sowie zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Plasma-Kalium-Spiegel. Dabei erschien eine etwa gleich enge Korrelation zwischen Plasma-Kalium-Spiegel und Aldosteron-Sekretionsrate wie zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Aldosteron-Sekretionsrate zu bestehen. Lediglich in dieser Patientengruppe fand sich auch eine lineare Beziehung zwischen Plasma-Natrium-Spiegel und Aldosteron-Sekretionsrate. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz fand sich dagegen nur eine schwache positive Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate, während sich bei Patienten mit essentieller Hypertonie für diese Beziehung im Gegensatz zu den Beobachtungen von LARAGH et al. (1960) eine enge Korrelation ergab.

Im Hinblick auf die Abhängigkeit der Kalium-Ausscheidung durch die Niere vom Plasma-Aldosteron zeigte sich, daß Patienten mit essentieller Hypertonie und Aldosteron-Sekretionsraten im oberen Normbereich im Mittel einen Natrium-Kalium-Quotienten im Urin von 3.2 aufwiesen. Einen höheren Natrium-Kalium-Quotienten von 4.2 wiesen Patienten mit chronischen beidseitigen Nierenerkrankungen auf, trotz signifikant erhöhter Aldosteron-Sekretionsraten, was bedeuten würde, daß eine höhere Aldosteron-Aktivität erforderlich sein könnte, um bei erschwerter Kalium-Sekretion durch die Niere dennoch die erforderliche Kalium-Ausscheidung zu gewährleisten. Andererseits könnte eine verminderte Ansprechbarkeit des distal-tubulären Natrium-Kalium-Austausch-Mechanismus für Aldosteron vorliegen, so daß eine erhöhte Mineralocorticoid-Aktivität erforderlich ist, um diesen Austausch-Mechanismus aufrecht zu erhalten.

Diese Annahme wird möglicherweise durch unsere Befunde der fraktionellen Kalium-Ausscheidung durch die Niere bei Patienten mit chronischer Nephritis unterstützt. Während wir bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine enge lineare Korrelation zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung beobachteten, die für ein intaktes Ansprechen des distalen Tubulus auf Aldosteron spricht, ließ sich eine solche Korrelation bei Patienten mit beidseitiger chronischer Nephritis nicht nachweisen.

Während LARAGH et al. (1960) bei den zwei untersuchten Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung normale Aldosteron-Sekretionsraten beobachteten, fanden wir bei unseren sechs Patienten einen deutlich erhöhten Mittelwert für die Aldosteron-Sekretion, jedoch mit einer großen Standard-Abweichung. Auch GEORGE et al. (1968) fanden nur bei zwei von acht Patienten mit Nierenarterienstenose erhöhte Aldosteron-Sekretionsraten.

Um den Regulationsmechanismus der erhöhten Aldosteron-Sekretion bei Patienten mit chronischer Nephritis zu identifizieren, ist es zunächst erforderlich, die einzelnen Stimuli der Aldosteron-Sekretion unter physiologischen Bedingungen zu betrachten (WERNING et al., 1971).

Unter physiologischen Bedingungen und meist auch bei pathologischen Zuständen stellt das Renin-Angiotensin-System den dominanten Regulator der Aldosteron-Sekretion in der Nebenniere dar. Zunächst soll daher eine kurze Zusammenfassung unserer gegenwärtigen Kenntnisse über das Angiotensin-Aldosteron-System gegeben werden.

Renin, ein Enzym mit einem Molekulargewicht von etwa 4o ooo, wird in den sogenannten juxta-glomerulären Zellen der Niere gebildet. Die Synthese seines Substrates, einem alpha-Globulin, erfolgt in der Leber. Dieses Globulin liegt im Überschuß vor. Die enzymatische Spaltung durch Renin führt zum Decapeptid Angiotensin I, das seinerseits durch Converting-Enzym zu dem vasokontriktorisch aktiven Octapeptid-Angiotensin II abgebaut wird. Letzteres wird durch Peptidasen inaktiviert. Die Renin-Sekretion wird stimuliert durch einen herabgesetzten Nierenperfusionsdruck sowie durch ein vermindertes Natrium-Angebot an den distalen Tubulus, wobei neuere Untersuchungen eher den Natriumfluß von den Macula densa-Zellen zu den juxta-glomerulären Zellen als eigentlichen Stimulus annehmen lassen. Bei vermindertem Nierenperfusionsdruck kommt es zu erhöhter Renin-Sekretion, und damit zur erhöhten Bildung von Angiotensin II, das seinerseits die Aldosteron-Produktion in der Zona glomerulosa der Nebenniere stimuliert und somit über eine erhöhte distale Natrium- und Wasserresorption zur Zunahme des Extrazellularvolumens führt (ROMERO et al., 197o).

Einerseits erscheint daher die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zunächst in der Regulation der Homöostase des Natrium- und Wasserhaushaltes des Körpers zu liegen. Andererseits steigt die Aldosteron-Sekretion außer nach Stimulation durch ACTH auch autonom parallel zum Serum-Kalium an (CANNON et al., 1966). Dabei könnte das Serum-Kalium in etwa die intrazelluläre Kalium-Konzentration reflektieren, die am ehesten als Stimulus der Aldosteron-Sekretion durch die Nebennierenrinde in Frage

kommt,(BAUMBER et al., 1971; BURWELL et al., 1969) obwohl auch dieser Mechanismus bisher ungeklärt ist, bzw. nicht eindeutig experimentell belegt wurde. Eine solche Annahme könnte die von uns bei allen Patientengruppen beobachtete große Streuung der Serum-Kalium-Werte in Bezug zur Aldosteron-Sekretionsrate erklären. In jedem Falle scheint eine Erniedrigung des Serum-Kalium-Spiegels mit einer Unterdrückung der Aldosteron-Sekretion einherzugehen, während einem erhöhten Serum-Kalium-Spiegel eine Stimulation der Aldosteron-Sekretion folgt. Der Hyperaldosteronismus selbst führt dann infolge des erhöhten distal-tubulären Austauschs von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen zur renalen Ausscheidung von Kalium mit Normalisierung des Plasma-Kaliums und schließlich zur hypokaliämischen hypochlorämischen Alkalose. Das Ausmaß des distalen Natrium-Kalium-Austauschs hängt dabei sowohl von der zirkulierenden Aldosteron-Aktivität, als auch von der Größe der intraluminalen Elektronegativität im distalen Tubulus ab, die ihrerseits von dem distalen Angebot an Natrium und damit einhergehendem Angebot an schwerpermeablen Anionen bestimmt wird.

Im Hinblick auf den von uns bei Patienten mit beidseitiger Nierenerkrankung beobachteten Hyperaldosteronismus stellt sich nun die Frage, welcher der genannten Stimuli, nämlich verminderter Nierenperfusionsdruck mit erhöhter Renin-Sekretion, oder die Störung des Kalium-Haushaltes oder ACTH als dominante Stimuli der Aldosteron-Sekretion in Frage kommen. Die Nierenperfusion, die üblicherweise mit der PAH-Clearance gemessen wird, ist bei chronischer Niereninsuffizienz selbstverständlich eingeschränkt. Parallel dazu

kommt es zur Senkung der Gesamt-glomerulären Filtrationsrate der Niere, die wir in den vorliegenden Untersuchungen als Maß für die noch erhaltene Nierenfunktion untersucht haben. Im Gegensatz jedoch zur verminderten Gesamt-glomerulären Filtrationsrate liegt bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz umgerechnet auf die noch erhaltenen funktionstüchtigen Glomerula eine eindeutige Erhöhung der Einzel-Nephronfiltrationsrate vor (BRICKER, 1967). Das läßt auf eine vermehrte Perfusion der noch intakten Glomerula schließen. Es läßt sich somit nicht annehmen, daß es infolge verminderter Durchblutung der afferenten Arteriolen der noch funktionstüchtigen Glomerula zu einer Stimulation der Renin-Sekretion kommt. Gleichzeitig weisen eine Reihe von Untersuchungen darauf hin, daß Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention im allgemeinen ein erhöhtes extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen aufweisen, ohne dabei Ödeme zu entwickeln (BRICKER, 1967). Das bedeutet, daß bei diesen Patienten im Gegensatz zu Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder mit nephrotischem Syndrom ein sekundärer Hyperaldosteronismus vorliegt, der nicht mit Ödemen einhergeht. Die genannten Beobachtungen lassen also vermuten, daß es sich hier nicht primär um einen Renin-induzierten Hyperaldosteronismus handeln könnte. Für diese Hypothese sprechen auch die Untersuchungen an männlichen nierenlosen Dialyse-Patienten mit Hyperaldosteronismus, bei denen keine Renin-Aktivität mehr nachweisbar ist (BAYARD et al., 1971; WEIDMANN et al., 1973).

Andererseits ist von neueren Untersuchungen bekannt, daß eine Reihe von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöhte Plasma-Renin-Werte und Angiotensin II-Spiegel aufweisen (CATT et al., 197o). Bei entsprechenden Untersuchungen finden sich bei normotensiven Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im allgemeinen normale Angiotensin II-Spiegel im Plasma, während Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und arterieller Hypertonie erhöhte Angiotensin II-Spiegel besitzen (CATT et al., 197o). Das spräche dafür, daß der sekundäre Hyperaldosteronismus zumindest bei einem Teil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf eine erhöhte Renin- (WARREN et al., 197o) und Angiotensin II-Aktivität zurückzuführen ist, also bei solchen Patienten, deren Erkrankung durch eine arterielle Hypertension kompliziert wird. Dagegen konnten wir bei unseren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz keine sichere Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate feststellen. Eine solche positive Korrelation fand sich bei unserem Krankengut lediglich in der Gruppe der Patienten mit essentieller Hypertonie. Das wiederum spräche dafür, daß unsere Gruppe von Patienten nicht derjenigen der genannten Untersucher (CATT et al., 197o) vergleichbar ist. Dagegen kann man jedoch einwenden, daß in den vorliegenden Untersuchungen einerseits Angiotensin II-Spiegel nicht gemessen wurden und andererseits die Anzahl der untersuchten Patienten im Hinblick auf eine solche Korrelation relativ gering ist. Dennoch scheint die fehlende Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate eher gegen eine Stimulation der Aldosteron-Sekretion durch Angiotensin zu sprechen und schließlich läßt das allgemein bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vorliegende erhöhte

extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen unter gleichzeitiger Zunahme der Einzel-Nephronfiltrationsrate trotz insgesamt verminderter glomerulärer Filtration eine erhöhte Renin-Sekretion nicht als dominanten Stimulus der Aldo-Sekretion erscheinen. Die von uns beobachtete inverse, lineare Korrelation zwischen Serum-Natrium-Spiegel und Aldosteron-Sekretionsrate läßt jedoch einen Einfluß der extrazellulären Natrium-Konzentration auf die Aldosteron-Sekretion bei unseren Patienten mit chronischer Nephritis nicht ausschließen.
Es stellt sich nun die Frage, welche weiteren Faktoren als Stimuli der Aldosteron-Sekretion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in Betracht kommen. Eine wesentliche Rolle des ACTH's auf die Aldosteron-Sekretion läßt sich weitgehend ausschließen (WEIDMANN et al., 1973). Somit steht schließlich die Rolle des Kaliums als einem entscheidenden Stimulus der Aldosteron-Sekretion bei Niereninsuffizienz zur Diskussion.

Unter Ausschluß eines Einflusses des Renin-Angiotensin-Systems konnte bei beidseitig nephrektomierten Patienten, die sich in Dauer-Dialyse-Behandlung befanden, eine enge Korrelation zwischen Plasma-Kalium-Konzentration und Plasma-Aldosteron nachgewiesen werden (BAYARD et al., 1971; WEIDMANN et al., 1973).
Da jedoch bei diesen Patienten keine Aldosteron-Sekretionsraten bzw. metabolische Clearances vorliegen, läßt sich bisher nicht mit Sicherheit differenzieren, ob der erhöhte Plasma-Aldosteron-Spiegel auf einen verminderten Aldosteron-Metabolismus, beispielsweise in der Leber bei urämischen Patienten, oder auf eine erhöhte Aldosteron-Sekretion durch

die Nebennierenrinde zurückzuführen ist. Die Beobachtungen dieser Autoren (BAYARD et al., 1971) lassen jedoch vermuten, daß beim nierenlosen Patienten primär nicht das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen als Stimulus der Aldosteron-Sekretion in Frage kommt. Die Tatsache, daß es unter Vermeidung eines Anstiegs des Serum-Kalium-Spiegels zwischen den Dialysen nicht zu den sonst beobachteten erhöhten Plasma-Aldosteron-Spiegeln kommt, läßt annehmen, daß bei diesen Patienten Kalium der primäre Regulator der Aldosteron-Sekretion ist (BAYARD et al., 1971).

GONICK et al (1971) konnten bei Patienten mit chronischer beidseitiger Niereninsuffizienz unterschiedlicher Genese mit Inulin-Clearance-Werten zwischen 3 und 127 ml/min. und Serum-Kreatinin-Spiegeln zwischen 1 und 11.6 mg% unter normaler Kochsalzzufuhr nie eine Hyperkaliämie mit Serum-Kalium-Werten von mehr als 6 mÄq beobachten. Die Kalium-Clearance bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung war etwa ebenso groß wie die Kalium-Clearance von gesunden Kontrollpersonen, wobei die ausgeschiedene Kalium-Menge jedoch gelegentlich die Menge des glomerulär filtrierten Kaliums überstieg (GONICK et al., 1971), so daß das im Urin erscheinende Kalium in noch höherem Maße als beim Gesunden aus der Sekretion von Kalium im Bereich des distalen Tubulus resultiert. Da LEAF und COMERA (1949) zeigen konnten, daß trotz fortgeschrittener Niereninsuffizienz der distal-tubuläre Sekretionsmechanismus für Kalium erhalten bleibt und CANNON et al. (1966) nachwiesen, daß Kalium ein starker Stimulator der Aldosteron-Sekretion ist, könnte man sich vorstellen, daß die erhöhte distale Kalium-Sekretion

auf eine kompensatorisch erhöhte Sekretion von Aldosteron zurückzuführen ist. Auch im Tierversuch konnte an gesunden, chronisch kaliumbelasteten Tieren ein solcher adaptativer Mechanismus nachgewiesen werden (THATCHER et al., 1947; BERLINER et al., 1960). Daneben wurde auch ein entsprechender extrarenaler Mechanismus der Adaptation an chronische Kalium-Belastung mit entsprechendem Hyperaldosteronismus von ALEXANDER und LEVINSKY (1968) beobachtet, als dessen Manifestation ein erhöhter intestinaler Kalium-Verlust angesehen werden kann. Andererseits fanden HAYSLETT et al. (1969) bei urämischen Ratten eine normale Aldosteron-Produktion im Nebennierengewebe.

Die Bedeutung eines solchen kompensatorischen Mechanismus kommt besonders deutlich zum Ausdruck bei den seltenen Fällen von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und isoliertem Hypoaldosteronismus. Zwei solcher Fälle wurden von GERSTEIN et al. (1968) und von KRAMER et al. (1972) beschrieben.

Bei dem von der letzteren Arbeitsgruppe beschriebenen Patienten wurde zunächst eine ausgeprägte orthostatische Hypotension beobachtet. Trotz fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit nur leichter Azidose und normalen Harnminutenvolumina trat wiederholt eine deutliche Hyperkaliämie mit Serum-Kalium-Werten bis zu 8 mÄq/l auf. Die Gabe von täglich 1 mg 9-alpha-Fluorohydrocortison führte dabei zur Normalisierung des Serum-Kaliums durch die Zunahme der renalen Kalium-Ausscheidung unter gleichzeitiger Abnahme der renalen Natrium-Exkretion. Einen sehr ähn-

lichen Fall von isoliertem Aldosteron-Mangel bei chronischer Pyelonephritis beschrieb kürzlich VAGNUCCI (197o). Bei dem beschriebenen Patienten lag das Serum-Kreatinin bei 2.3 mg%, die Kreatinin-Clearance betrug 22.2 ml/min. Die Ausscheidung der 17-Keto-Steroide und 17-Hydroxycorticoide im Harn lag an der unteren Normgrenze und nahm nach ACTH-Stimulierung leicht zu. Die Cortisol-Sekretion war normal und stieg nach ACTH-Gabe deutlich an. Bei relativ niedriger Plasma-Renin-Aktivität fand sich unter normaler Kochsalzzufuhr eine deutlich verminderte Aldosteron-Produktion, die unter Kochsalzentzug, ACTH-Stimulierung oder nach Gabe von Angiotensin II nicht zunahm. Nach Gabe von DOCA kam es zum signifikanten Anstieg der Kalium-Ausscheidung im Harn. Die Hyperkaliämie ließ sich auch hier durch die Gabe von 9-alpha-Fluorohydrocortison korrigieren. Solche Beobachtungen lassen die Bedeutung des Aldosteron für den Kalium-Haushalt, insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz, besonders deutlich werden.

Wie von GONICK et al. (1971) beobachtet wurde, geht die Fähigkeit der maximalen distalen Kalium-Sekretion unter akuter Kalium-Belastung proportional zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zunehmend verloren, d.h., daß die diätetische Zufuhr von Kalium mit fortschreitender Abnahme der glomerulären Filtrationsrate einen immer neuen Stimulus für die Aldosteron-Sekretion darstellen muß. Bei stark eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate führt die Zufuhr von Kalium mit Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels nur zu einer sehr geringen Zunahme der filtrierten Kaliummenge. Selbst bei stark eingeschränkter proximal-

tubulärer Resorption von Kalium würde dies also nur zu einer völlig ungenügenden Zunahme der renalen Kalium-Ausscheidung führen. Die Ausscheidung des größeren Teils von zugeführtem Kalium muß daher über den Mechanismus der distalen Kalium-Sekretion erfolgen. Entsprechend fanden wir neben der physiologischen Korrelation zwischen Serum-Kalium-Spiegel und Aldosteron-Sekretion bei Patienten mit chronischer Nephritis eine enge lineare reziproke Korrelation zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Aldosteron-Sekretion. Somit könnte trotz zunehmender Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate die steigende Aldosteron-Sekretion für die durchschnittlich bei Patienten mit chronischer Nephritis beobachteten normalen Serum-Kalium-Werte verantwortlich sein, was wir auch dadurch bestätigt finden, daß keine Korrelation zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Serum-Kalium-Spiegel beobachtet werden konnte.

Daß es trotz der erhöhten Aldosteron-Sekretion nicht zu einer deutlichen Abnahme des Na/K-Quotienten im Urin kommt, liegt einerseits an der primär bei chronischer Niereninsuffizienz vorliegenden erhöhten fraktionellen Natrium-Ausscheidung infolge verminderter proximal-tubulärer Natrium-Resorption und zudem möglicherweise an einer Störung der Kalium-Sekretion infolge Schädigung der distal-tubulären Zelle, wie sie vor allem bei Pyelonephritis beobachtet wird (CAROLL et al., 1964). Andererseits könnte das Fehlen einer Korrelation zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und fraktioneller Kalium-Ausscheidung bei Patienten mit essentieller Hypertonie dafür sprechen, daß eine verminderte Ansprechbarkeit des distalen Natrium-Ka-

lium-Austauches für Aldosteron vorliegt und eine erhöhte Aldosteron-Aktivität erforderlich ist, um die notwendige Kalium-Sekretion zu gewährleisten. In Analogie zu unseren Befunden konnten SCHRIER et al. (1972) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bei Kochsalzrestriktion, die zur gesteigerten Aldosteron-Sekretion bzw. Exkretion führte, keine akute Änderung der Kalium-Ausscheidung im Urin bzw. der Kaliumbilanz beobachten. In jedem Falle müßte eine Hemmung der distalen Kalium-Sekretion angenommen werden, wobei die verzögerte Kalium-Ausscheidung nach jeder Kalium-Zufuhr einen kontinuierlichen Stimulus der Aldosteron-Sekretion bei Patienten mit chronischer Nephritis bedeuten würde. Die erhöhte zirkulierende Aldosteron-Aktivität könnte somit einen kompensatorischen Schutzmechanismus zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Kalium-Haushaltes darstellen.

E. LITERATUR

1. ALEXANDER, E.A. und LEVINSKY, N.G.:
An extrarenal mechanism of potassium adaptation.
J. Clin. Invest. 47, 74o, 1968.

2. BAUMBER, J.S.; DAVIS, J.O.; JOHNSON, J.A. und WITTY, R.T.:
Increased adrenocortical potassium in association with increased biosynthesis of aldosterone.
Am. J. Physiol. 22o, 1o94, 1971.

3. BAYARD, F.; COOKE, C.R.; TILLER, D.J.; BEITINS, J.Z.; KOWARSKI, A.; WALKER, W.G. und MIGEON, C.J.:
The regulation of aldosterone secretion in anephric man.
J. Clin. Invest. 5o, 1585, 1971.

4. BERLINER, R.W.; KENNEDY, T.J. jr. und HILTON, J.G.:
Renal mechanisms for excretion of potassium.
Am. J. Physiol. 162, 348, 195o.

5. BIGLIERI, E.G.; HANE, S.; SLATON, P.E. jr. und FORSHAM, P.H.:
In vivo and in vitro studies of adrenal secretions in Cushing's syndrome and primary aldosteronism.
J. Clin. Invest. 42, 516, 1963.

6. BRICKER, M.S.:
The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations.
Am. J. Med. 43, 313, 1967.

7. BURWELL, L.R.; DAVIS, W.W. und BARTTER, F.C.:
Studies on the loci of action of stimuli to the biogenesis of aldosterone.
Proc. Roy. Soc. Med. 62, 1254, 1969.

8. CANNON, P.I.; AMES, R.P. und LARAGH, J.H.:
Regulation between potassium balance and aldosterone secretion in normal subjects and in patients with hypertensive or renal tubular disease.
J. Clin. Invest. 45, 865, 1966.

9. CAROLL, H.J. und FARBER, S.J.:
Hyperkalemia and hyperchloremic acidosis in chronic pyelonephritis.
Metabolism 13, 808, 1964.

10. CATT, K.J.; CAIN, M.D.; COGHLAN, J.P.; ZIMMET, P.Z.; CRAN, E. und BEST, J.B.:
Metabolism and blood levels of angiotensin II in normal subjects, renal disease and essential hypertension.
Circ. Res. 26/27, Suppl. II: 177, 1970.

11. COLLINS, R.D.; WEINBERGER, M.H.; DOWDY, A.J.; NOKES, G.W.; GONZALES, C.M. und LUETSCHER, J.A.:
Abnormally sustained aldosterone secretion during salt loading in patients with various forms of benign hypertension; relation to plasma renin activity.
J. Clin. Invest. 49, 1415, 197o.

12. GEORGE, J.M.; GILLESPIE, L. und BARTTER, F.C.:
Aldosterone secretion in hypertension.
Ann. Intern. Med. 69, 693, 1968.

13. GERSTEIN, A.R.; KLEEMANN, C.R.; GOLD, E.M.;FRANKLIN, S.S.; MAXWELL, M.H.; GONICK, H.C.; FEFFER, M.L. und STEINMANN, T.J.:
Aldosterone deficiency in chronic renal failure.
Nephron 5, 9o, 1968.

14. GOLD, E.M.;KLEEMANN, C.R.; LING, S.; YAWATE, M. und MAXWELL, M.:
Sustained aldosterone secretion in chronic renal failure.
Clin. Res. 13, 135, 1965.

15. GONICK, H.C.; KLEEMANN, C.R.; RUBINI, M.E. und MAXWELL, M.H.:
Functional impairment in chronic renal disease. III. Studies of potassium excretion.
Am. J. Med. Sci. 261, 281, 1971.

16. GONICK, H.C.; MAXWELL, M.H.; CUTLER, R.E.; DOWLING, J.T. und KLEEMANN, C.R.:
Potassium excretion in renal disease.
J. Clin. Invest. 4o, 1o44, 1961.

17. HAYSLETT, J.P.; BOYD, J.E. und EPSTEIN, F.H.:
Aldosterone production in chronic renal failure.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 13o, 912, 1969.

18. JAFFÉ, M.:
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 1o, 399, 1886.

19. KEITH, N.M.; KING, H.E. und OSTERBERG, A.E.:
Serum concentration and renal clearance of potassium in severe renal insufficiency in man.
Arch. Int. Med. 71, 675, 1943.

2o. KEITH, N.M. und OSTERBERG, A.E.:
The tolerance for potassium in severe renal insufficiency: a study of ten cases.
J. Clin. Invest. 26, 773, 1947.

21. KRAMER, H.J.; GOLDMAN, R. und GONICK, H.C.:
Salt-losing syndromes following renal transplantation.
Am. J. Med. 53, 368, 1972.

22. LARAGH, J.H.; ULICK, S.; JANUSZEWICZ, V.; DEMING, O.B.; KELLY, W.G. und LIEBERMANN, S.:
Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension.
J. Clin. Invest. 39, 1o91, 196o.

23. LEAF, A. und COMERA, A.A.:
Renal tubular secretion of potassium in man.
J. Clin. Invest. 28, 1526, 1949.

24. LIDDLE, G.W.; DUNCAN, L.E. jr. und BARTTER, F.C.:
Dual mechanism regulating adrenocortical function in man.
Am. J. Med. 21, 38o, 1956.

25. LUETSCHER, J.A.; WEINBERGER, M.H.; DOWDY, A.J.; NOKES, G.W.; BALIKIAN, H.; BRDIE, A. und WILLOUGHBY, S.:
Effects of sodium loading, sodium depletion and posture on plasma aldosterone concentration and renin activity in hypertensive patients.
Clin. Endocrin. Metabol. 29, 131o, 1969.

26. OBERHAUSEN, E. und ROHMAHN, A.:
Bestimmung der Nierenclearance durch externe gamma-Strahlenmessung.
in: Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1968, S. 323.

27. ROMERO, J.C. und HOOBLER, S.W.:
The renin-angiotensin system in clinical medicine.
Am. Heart J. 8o, 7o1, 197o.

28. SCHRIER, R.W. und REGAL, E.M.:
Influence of aldosterone on sodium, water and potassium metabolism in chronic renal disease.
Kidney 1, 156, 1972.

29. THATCHER, J.S. und RADIKE, A.W.:
Tolerance to potassium intoxication in albino rat.
Am. J. Physiol. 151, 138, 1947.

3o. VAGNUCCI, A.H.:
Selective aldosterone deficiency in chronic pyelonephritis.
Nephron 7, 524, 197o.

31. WALKER, W.G.; JOST, L.J.; KOWARSKI, A. und DUNN, M.J.
Aldosterone secretion and sodium balance in salt-losing nephropathy.
John Hopkins Med. J. 122, 45, 1968.

32. WARREN, D.J. und FERRIS, T.F.:
Renin secretion in renal hypertension.
The Lancet: 159, 197o.

33. WEIDMANN, P.; MAXWELL, M.H. und LUPU, A.N.:
Plasma aldosterone in terminal renal failure.
Ann. Int. Med. 78, 13, 1973.

34. WERNING, C. und SIEGENTHALER, W.:
Die Regulation der Aldosteronsekretion.
Klin. Wschr. 49, 375, 1971.

F. ZUSAMMENFASSUNG:

Bei 15 Patienten mit chronischer Nephritis, sechs Patienten mit einseitigen Nierenerkrankungen und 13 Patienten mit essentieller Hypertonie wurde die Aldosteron-Sekretionsrate bestimmt und zur glomerulären Filtrationsrate, zum Serum-Kalium- und Natrium-Spiegel, zur Kalium-Ausscheidung im Urin sowie zum diastolischen Blutdruck korreliert.

Trotz teilweise stark eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate bei Patienten mit chronischer Nephritis waren die Plasma-Kalium-Werte von denen der Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung und der Patienten mit essentieller Hypertonie nicht signifikant verschieden. Zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Plasma-Kalium-Konzentration fand sich keine Korrelation. Im Gegensatz zur normalen Aldosteron-Sekretionsrate bei Patienten mit essentieller Hypertonie ohne renale Funktionseinschränkung lag die Aldosteron-Sekretionsrate bei Patienten mit reduzierter GFR bei essentieller Hypertonie gering und bei Patienten mit chronischer Nephritis deutlich oberhalb der Norm. Nur bei Patienten mit chronischer Nephritis fand sich eine inverse Korrelation zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Aldosteron-Sekretionsrate sowie zwischen Aldosteron-Sekretionsrate und Plasma-Kalium-Spiegel. Gleichzeitig fand sich eine solche Korrelation zwischen Plasma-Natrium-Spiegel und Aldosteron-Sekretionsrate. Im Gegensatz zu Patienten mit essentieller Hypertonie fand

sich bei Patienten mit chronischer Nephritis keine Beziehung zwischen Aldosteron-Sekretion und Kalium-Ausscheidung im Urin, was auf eine gestörte renale Kalium-Exkretion hinweist. Eine signifikant positive Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und Aldosteron-Sekretionsrate fand sich lediglich bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Obwohl das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen bei Patienten mit chronischer, kompensierter Niereninsuffizienz keine wesentliche Rolle als Stimulus der Aldosteron-Sekretion zu spielen scheint, lassen unsere Befunde einen Einfluß der Serum-Natrium-Konzentration auf die Aldosteron-Sekretion nicht ausschließen.Andererseits können diese Patienten bekanntlich Kalium bei akuter Kalium-Belastung nur verzögert renal ausscheiden, so daß die von uns nur bei Patienten mit chronischer Nephritis beobachtete Beziehung zwischen Serum-Kalium-Spiegel und Aldosteron-Sekretion, letztere als einen protektiven Mechanismus zur Verhütung der Hyperkaliämie vermuten läßt. Die Bedeutung eines solchen Schutzmechanismus zur Homöostase des Kalium-Haushaltes beim urämischen Patienten tritt besonders hervor in den seltenen Fällen von Hypoaldosteronismus bei chronischer Niereninsuffizienz.

G. ANHANG

T A B E L L E N

TABELLE I

Mittelwerte der Aldosteron-Sekretion, der glomerulären Filtration, des Plasma-Kalium-Spiegels und des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit chronischer Nephritis, einseitigen Nierenerkrankungen und essentieller Hypertonie.

	Aldo-SR[+] (µg/24 h)	GFR (ml/min/1,73 m^2)	Plasma Kalium (mÄq/l)	diast. RR (mmHg)
chronische Nephritis	339 ± 58[‡]	71 ± 8	3.9 ± o.2	1o3 ± 6
einseitige Nierenerkrankung	335 ± 1o9	62 ± 7	4.1 ± o.1	12o ± 7
essentielle Hypertonie	261 ± 51	89 ± 8	4.2 ± o.1	117 ± 8
mit normaler GFR	234 ± 57	1o9 ± 8	4.o ± o.2	111 ± 7
mit eingeschränkter GFR	292 ± 93	66 ± 5	4.3 ± o.2	125 ± 16

+ Normalwerte: 5o - 25o µg/24 h

+

+ S.E.

TABELLE II

Aldosteron-Sekretionsrate, Nierenfunktion sowie Serum- und Urin-Elektrolyte bei Patienten mit chronischer Nephritis.

Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	Serum Kreatinin (mg/100 ml)	GFR (ml/min./1.73 m^2)	Blutdruck (mmHg)	Serum Na (mÄq/l)	Serum K (mÄq/l)	Urin Na (mÄq/24h)	Urin K (mÄq/24h)	Aldo-SR (µg/24 Std.)
L.B.	55	♂	CPN+	1,7	47	190/110	144	3,5	-	-	192
G.E.	34	♂	CGN++	4,1	25	240/140	126	3,3	186	114	750
E.F.	37	♀	CGN	3,1	47	220/120	142	3,3	-	-	800
H.G.	31	♀	CGN	1,2	80	140/90	148	5,0	-	-	298
A.G.	52	♀	CPN	0,9	60	195/105	148	3,9	-	-	138
H.H.	46	♀	CPN	1,0	89	170/110	139	4,9	255	70	265
A.H.	48	♀	CPN	1,5	99	155/90	143	4,9	122	48	145
C.J.	46	♀	CPN	0,9	77	210/135	145	3,4	-	-	480
G.J.	46	♀	CPN	1,0	84	220/130	145	3,4	174	28	333
F.K.	61	♂	CGN	1,0	106	150/90	144	4,8	-	-	226
W.L.	51	♂	CPN	1,8	44	100/65	137	2,6	-	-	517
M.N.	46	♀	CGN	1,0	134	105/75	150	4,7	128	77	148
E.R.	33	♀	CPN	1,6	47	160/110	138	4,1	126	16	456
H.R.	40	♂	CGN	1,1	108	170/95	145	4,3	-	-	33
H.U.	53	♂	CPN	5,7	25	140/90	150	5,4	184	32	294

\+ CPN = chron. Pyelonephritis

++ CGN = chron. Glomerulonephritis

T A B E L L E III

Aldosteron-Sekretionsrate, Nierenfunktion sowie Serum- und Urin-Elektrolyte bei Patienten mit einseitiger Nierenerkrankung.

Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	Serum Kreatinin (mg/looml)	GFR (ml/min./1.73 m^2)	Blutdruck (mmHg)	Serum Na (mÄq/l)	Serum K (mÄq/l)	Urin Na (mÄq/24 Std.)	Urin K (mÄq/24 Std.)	Aldo-SR (µg/24 Std.)
H.D.	43	♂	NAST+	1,9	5o	19o/11o	138	3,1	195	82	315
J.E.	33	♂	NAST	3,1	39	19o/11o	139	5,7	-	-	84o
H.F.	48	♂	Eins. Schrumpfniere	1,o	77	2oo/1oo	141	3,9	165	118	371
C.H.	37	♀	NAST	1,2	9o	185/115	14o	4,8	84	37	242
A.P.	45	♀	NAST	1,4	9o	21o/14o	136	3,7	6o	45	1oo
G.P.	44	♂	NAST	1,4	9o	18o/11o	135	3,5	69	46	14o

+ NAST = Nierenarterienstenose

TABELLE IV

Aldosteron-Sekretionsrate, Nierenfunktion sowie Serum- und Urin-Elektrolyte bei Patienten mit essentieller benigner (und maligner) Hypertonie.

Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose Hypertonie-form	Serum Kreatinin (mg/looml)	GFR (ml/min./1.73 m^2)	Blutdruck (mmHg)	Serum Na (mÄq/l)	Serum K (mÄq/l)	Urin Na (mÄq/24h)	Urin K (mÄq/24h)	Aldo-SR (µg/24 h)
G.B.	34	♂	maligne	2,2	48	27o/2oo	141	3,8	-	-	696
G.B.	26	♂	essentiell	1,1	79	17o/1oo	146	4,o	186	46	1o5
H.C.	5o	♀	essentiell	o,9	124	21o/95	148	4,2	1o8	35	85
G.G.	44	♀	essentiell	1,o	123	24o/14o	155	4,o	1o7	66	34o
J.G.	42	♂	essentiell	1,3	73	17o/9o	146	4,8	-	-	153
U.H.	31	♂	essentiell	1,3	117	17o/85	15o	4,8	226	38	95
W.K.	41	♂	essentiell	1,8	64	18o/12o	141	4,5	-	-	426
H.O.	38	♀	essentiell	o,8	133	21o/11o	144	4,o	172	1o1	4o7
J.R.	51	♂	essentiell	1,4	72	26o/12o	142	4,6	-	-	169
H.St.	41	♀	essentiell	o,9	58	19o/12o	143	4,1	144	37	2oo
A.W.	43	♀	essentiell	1,3	84	2oo/1o5	141	3,4	1o4	65	35o
C.W.	44	♀	essentiell	1,2	86	2oo/11o	142	3,4	125	78	418
E.W.	15	♀	unbekannt	o,9	95	19o/13o	145	4,5	165	3o	2o2

T A B E L L E V

Aldosteron-Sekretionsrate und Na/K-Quotient im Urin bei Patienten mit essentieller Hypertonie, einseitiger Nierenerkrankung und chronischer Nephritis.

essentielle Hypertonie			einseitige Nierenerkrankung			chronische Nephritis		
Patient	Aldo-SR (µg/24 h)	Na/K Quotient	Patient	Aldo-SR (µg/24 h)	Na/K Quotient	Patient	Aldo-SR (µg/24 h)	Na/K Quotient
G.B.	1o5	4,1	H.D.	315	2,4	G.E.	75o	1,6
H.C.	85	3,1	H.F.	371	1,3	H.H.	265	3,6
G.G.	34o	1,6	C.H.	242	2,3	A.H.	145	2,6
U.H.	95	6,1	A.P.	1oo	1,3	G.J.	333	6,2
H.O.	4o7	1,1	G.P.	14o	1,4	M.N.	148	1,7
H.St.	2oo	3,9				E.R.	456	7,9
A.W.	35o	1,6				H.U.	294	5,6
G.W.	418	1,6						
E.W.	2o2	5,5						

TABELLE VI

Aldosteron-Sekretionsrate und fraktionelle Kaliumausscheidung (FE_K) bei Patienten mit essentieller Hypertonie, einseitiger Nierenerkrankung und chronischer Nephritis.

essentielle Hypertonie			einseitige Nierenerkrankung			chronische Nephritis		
Patient	Aldo-SR (µg/24 h)	FE_K (%)	Patient	Aldo-SR (µg/24 h)	FE_K (%)	Patient	Aldo-SR (µg/24 h)	FE_K (%)
G.B.	1o5	1o	H.D.	315	37	G.E.	75o	96
H.C.	85	5	H.F.	371	25	H.H.	265	11
G.G.	34o	9,4	C.H.	242	6	A.H.	145	6,7
U.H.	95	4,7	A.P.	1oo	9	G.J.	333	7
H.O.	4o7	13	G.P.	14o	1o	M.N.	148	8,5
H.St.	2oo	1o,8				E.R.	456	7,5
A.W.	35o	15				H.U.	294	16
G.W.	418	18,6						
E.W.	2o2	4,9						

Herrn Professor Dr. H.J.KRAMER möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Zusammenstellung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Polizeibeamten Kassem SROUR und seiner Ehefrau Hamda SROUR wurde ich am 17.4.1938 in Ras Baalbeck/Libanon geboren. Von 1945 bis 195o besuchte ich die Grundschule des College of the Good Sheperd in Beirut, anschließend in demselben College die Oberschule bis Juni 1952. Von 1953 bis 1956 besuchte ich dann The International College der Amerikanischen Universität von Beirut, wo ich am 21. Juni 1956 das Abitur absolvierte.

Am 3. Februar 1957 kam ich nach Deutschland und begann das Medizinstudium im Sommersemester 1958 an der Freien Universität Berlin, wo ich im Wintersemester 1958/59 das Vorphysikum ablegte. Im Wintersemester 196o/61 legte ich das Physikum an der Christian-Albrecht-Universität in Kiel ab. Ab 1961 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar, wo ich im Juli 1964 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich von Oktober 1964 bis August 1966 im St. Josefs-Krankenhaus Neunkirchen ab und erhielt am 31.8.1966 die Approbation. Am 1.9.1966 begann ich die chirurgische Fachausbildung zunächst im St. Josefs-Krankenhaus Neunkirchen. Die weitere Ausbildung erfolgte am Städtischen Krankenhaus Saarbrücken, St. Elisabethen-Krankenhaus Ravensburg, und an der 2. Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Saarbrücken/Burbach. Am 22.1o.1971 erhielt ich die Facharzt-Anerkennung für das Fach Chirurgie von der Ärztekammer des Saarlandes. Seit April 1972 bin ich als Oberarzt der Chirurgischen Abteilung des St. Josefs-Krankenhauses in Neunkirchen/Saar tätig.